

Astım ve KOAH Olguları ile Sigara İçen ve İçmeyen Sağlıklılarda AMP ve Metakolin ile Bronş Provokasyon Testi

Bronchial Provocation Test Using AMP and Methacholine in Subjects with Asthma and COPD, Healthy Smokers and Non-Smokers

Aslı Toros¹, Zeynep Ayfer Solak², Münevver Erdinç¹, Ali Kokuludağ³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji İmmunoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Bronş hiperreaktivitesinin saptanmasında genellikle metakolin gibi direkt uyarıcı bir madde kullanılmaktadır. İndirekt uyarıcı olan AMP'nin direkt uyarıcılara göre daha iyi bir inflamasyon belirleyicisi olduğu bildirilmektedir ve astımın diğer hava yolu hastalıklarından ayırıcı tanısında kullanılabilir. Bu çalışmada astım ve KOAH olguları ile sağlıklı sigara içen ve içmeyen olgularda metakolin ve AMP ile yapılan bronş provokasyon testinin (BPT) etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 16 hafif astım, 14 hafif-orta KOAH (sigara içen 8, sigarayı bırakmış 6 olgu), 15 sigara içen, 15 sigara içmeyen olmak üzere 60 olgu alınmıştır. Tümüne metakolin ve AMP ile BPT yapılmıştır. AMP'in PC₂₀<100mg/ml konsantrasyonunda astım olgularının 14'ü (%87.5), KOAH olgularının 7'si (%50) duyarlı bulunmuştur (p=0.046). Astım olguları ile sigara içmeye devam eden KOAH olguları arasında AMP ya da metakoline karşı hava yolu duyarlılığı açısından farklılık yoktur. Buna karşılık sigarayı bırakmış KOAH olgularının biri (%16.7), astım olgularının ise 14'ü (%87.5) AMP'ye PC₂₀<100mg/ml konsantrasyonda duyarlı bulunmuştur (p=0.004). PC₂₀£800mg/ml AMP konsantrasyonunda 15 (%93.8) astım, 2 (%33.3) sigarayı bırakmış KOAH olgusunda hava yolu duyarlılığı vardır (p=0.009). KOAH olguları, sigara içen sağlıklılara göre AMP ve metakoline karşı daha duyarlıdır (p=0.008, p=0.009). AMP ile yapılan provokasyon testi, astım ve KOAH'daki hava yolu inflamasyonunun ayırıcı tanısında metakolinden daha duyarlıdır ve sigara içmeyi sürdürmek, KOAH olgularında inflamasyonu, dolayısıyla AMP duyarlılığını artırabilir.

Anahtar sözcükler: adenosin provokasyon testi, metakolin provokasyon testi, bronş hiperreaktivitesi, astım, KOAH

Geliş tarihi: 06.03.2007

Kabul tarihi: 31.03.2007

ABSTRACT

A direct stimulus such as methacholine is generally used to measure bronchial hyperresponsiveness. AMP, an indirect airway challenge, has been reported to be a better marker of inflammation than direct challenges and can be used in the differential diagnosis of asthma from other airway diseases. In this study, the effects of bronchial provocation test (BPT) using AMP and methacholine were compared in patients with asthma and COPD as well as healthy smokers and non-smokers. The study population consists of 60 subjects including 16 with mild asthma, 14 with mild-moderate COPD (8 current smokers and 6 ex-smokers), 15 non-smokers, and 15 current smokers. All the subjects underwent BPT using AMP and methacholine. 14 (87.5%) patients with asthma and seven (50%) patients with COPD were AMP responsive at a concentration of PC₂₀≤100mg/ml (p=0.046). When asthmatic patients and current smokers with COPD were compared to each other, no significant difference was found related to AMP and methacholine responsiveness. However, one (16.7%) ex-smoker with COPD and 14 (87.5%) patients with asthma were AMP responsive at a concentration of PC₂₀≤100mg/ml (p=0.004). Re-evaluated at an AMP concentration of PC₂₀≤800mg/ml, 15 asthmatics (93.8%) and two ex-smokers with COPD (33.3%) were assessed to be hyperresponsiveness to AMP (p=0.009). Patients with COPD were more responsive to the maximal concentration of both AMP and methacholine than healthy smokers (p=0.008, p=0.009). Provocation test using AMP is more sensitive than methacholine in the differentiating diagnosis of airway inflammation in asthma and COPD and being a current smoker may increase inflammation, and thus the AMP responsiveness in COPD.

Keywords: adenosine challenge, methacholine challenge, bronchial hyperresponsiveness, asthma, COPD

Received: 06.03.2007

Accepted: 31.03.2007

GİRİŞ

Bronş hiperreaktivitesi (BHR), astım için karakteristik bir özellik olmakla birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığında da (KOAH) saptanabilmektedir [1]. BHR'ni ortaya koymak için uygulanan bronş provokasyon testleri (BPT), hiperreaktiviteyi nicel olarak değerlendirme olana-

ğı sağlar. Bu testlerde kullanılan uyarıcılar, direkt ve indirekt uyarıcılar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [2]. Direkt uyarıcılar doğrudan düz kas kasılmasına neden olurken indirekt uyarıcılar, inflamatuvar hücreler ya da nöral hücreler aracılığıyla etkili olmakta ve bu uyarıcıların inflamasyonu daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir [3]. Bir direkt uyarıcı olan metakolinin astım tanısını dışlamada duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür [4,5]. Birçok çalışmada indirekt uyarıcı olan adenosin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç.Dr. Zeynep Ayfer Solak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Tel.: +90 422 341 06 60/3805 E-posta: zsolak@inonu.edu.tr

5'-monofosfat (AMP) ile yapılan provokasyon testi, astımda inflamasyonun belirlenmesi ve hastalık aktivitesinin saptanmasında daha iyi bir belirteç olarak vurgulanmakta [3,6-11] ve inflamasyonu göstermedeki özgülüğünün metakolinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir [12,13]. AMP'nin düz kas kontraksiyonu üzerine etkisi çok azdır [14]. Asıl etkisi mast hücre mediyatörleri veya nöral refleks mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır [9]. Öte yandan mast hücrelerinin KOAH patogenezindeki rolü astımdaki kadar açık değildir [15]. Mast hücrelerinin sigara içenlerin hava yollarında içmeyenlerden fazla olduğu, KOAH' daki mast hücre sayısının da sağlıklı sigara içenlerden daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir [16,17]. Mast hücreleri her iki hastalıkta AMP'ye karşı bronkokonstrüktör yanıtın ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Ancak KOAH'da inflamasyonun patogenezinde rolü olduğu bilinen nötrofil, makrofaj ve T-lenfositler gibi diğer inflamatuvar hücreler, AMP'ye karşı duyarlılığı etkilemektedir.

Çalışmamızda, astım ve KOAH'da metakolin ve AMP'ye karşı gelişen BHR'ne ilişkin farklılıkların saptanması amaçlanmış, AMP provokasyon testinin astım ve KOAH ayırıcı tanısındaki yeri belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca sağlıklı sigara içen ve içmeyen olguların AMP ve metakoline karşı duyarlılıkları değerlendirilerek astım ve KOAH'lı olgular, bu olgularla karşılaştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde izlenen 16 astım, 14 KOAH olgusu ile hastane personeli olan 15 sigara içen ve 15 sigara içmeyen sağlıklı gönüllü olmak üzere 60 olgu çalışmaya alınmıştır. Astım ve KOAH olguları için çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir. Uygun bulunan astım ve KOAH'lılar ile sağlıklı grupta yer alan olgulara protokol hakkında bilgi verilmiş, kabul edenler çalışmaya alınmıştır.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri:

- ATS kriterlerine göre stabil hafif persistan astım olması [18],
- ERS kriterlerine göre hafif-orta KOAH olması [19],
- KOAH ve astım dışı akciğer patolojisi bulunmaması,
- Çalışma öncesi olguların inhale steroid, sistemik steroid, lökotrien reseptör antagonisti kullanmıyor olması ya da kullananlarda tedavinin çalışmaya alınmadan 1 ay önce kesilmiş olması,
- Kısa etkili inhaler bronkodilatatörlerin provokasyon testinden 8 saat önce, antikolinergiklerin 24 saat, uzun etkili bronkodilatatörlerin 48 saat, oral teofilin preparatlarının ise en az 24 saat önce kesilmiş olması,
- Antihistaminik kullanılıyor ise testten 3 gün önce bırakılması,
- Provokasyon testlerinin yapılacağı gün kahve, çay ve kolalı içeceklerin içilmemesi.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Çalışma sırasında astım atağı ya da KOAH alevlenmesi olması,
- Son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmiş olması,
- Astım olgularında FEV₁ ≤ %80 (beklenenin) olması,
- KOAH olgularında FEV₁ ≤ %60 (beklenenin) olması,
- Olguların metakolin provokasyon testi için öngörülen göreceli ya da mutlak kontrendikasyonlardan en az birine sahip olması [5].

Yöntem

Anamnez ve fizik bakıları yapılan olgulara en az 1 gün, en fazla 1 hafta arayla metakolin ve AMP ile bronş provokasyon testi uygulanmıştır.

Bronş provokasyon testi:

Metakolin solüsyonlarının hazırlanışı:

Kuru toz şeklinde 25 gramlık şişelerde bulunan "acetyl-beta-methylcholine chloride" (Sigma A-2251)'den 0.03-0.06-0.125-0.25-0.5-1.0-2.0-4.0-8.0-16 mg/ml konsantrasyonlarda 2 dakika tidal volümde inhalasyon metodu için önerilen dilüsyon şemasına uygun şekilde serum fizyolojik ile sulandırılarak hazırlanmıştır [5]. Buzdolabında +4°C'de 3 ay saklanabilen solüsyonların, kullanmadan önce oda ısısına gelmesi beklenmiştir.

AMP solüsyonlarının hazırlanışı:

Solüsyonlar, 25 gramlık şişelerde kuru toz şeklinde bulunan "adenosine 5'-monophosphate" (Sigma A-1752)'den hazırlanmıştır. AMP için henüz standardize bir doz protokolü olmadığından en yüksek AMP değerini kullanan bir çalışmadaki konsantrasyonlar kullanılmıştır [20]. Metakolinde olduğu gibi serum fizyolojik ile dilüsyon yöntemi uygulanarak 0.04-0.09-0.19-0.39-0.78-1.56-3.125-6.25-12.5-25-50-100-200-400-800mg/ml'lik konsantrasyonlar elde edilmiştir. AMP kuru toz halinde derin dondurucuda bekletilmiş, solüsyonlar testten hemen önce hazırlanmıştır.

Bronş provokasyon testi için kuru spirometri (Sensor Medics, 6200 Autobox, Hollanda) kullanılmış ve solüsyonlar Medic-Aid marka jet nebulizatör yardımı ile inhale ettirilmiştir. En düşük konsantrasyondaki solüsyon, olgulara 2 dakika süre ile tidal volümde soluk alıp veremeleri söylenerek inhale ettirilmiştir. Nebulizasyondan 30-90 saniye sonra FEV₁ değerleri ölçülmüştür. Solüsyonların kümülatif etkisinden kaçınmak için 2 konsantrasyon arasında 5 dakikalık süre korunmuştur. FEV₁'deki düşme <%20 ise bir sonraki konsantrasyonla işleme devam edilmiş, ≥%20'lik düşme saptandığında test sonlandırılmıştır. Ciddi BHR için AMP'de 100 mg/ml, metakolin'de 1 mg/ml konsantrasyonlar alt sınır konsantrasyon olarak kabul edilmiştir [5,21].

İstatistiksel analiz

"Software" paket programında (SPSS 10.0 for Windows) gruplar ile test sonuçlarının duyarlılığı arasındaki ilişkiler Fisher exact testi, ki-kare testi ile, yöntem uyumları Mac Nemar testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 olgunun 27'si (%45) kadın, 33'ü (%55) erkek olup, yaş ortalaması 42.7±15'dir. Olguların gruplara göre genel özellikleri ve FEV₁ değerleri Tablo I'de verilmiştir. Astım olgularından biri (%6) sigara içmektedir. KOAH olgularından 6'sı (%43) en az 3 yıldır sigara içmemektedir.

Tablo I. Olguların gruplara göre genel özellikleri

	Astım	KOAH	Sigara (+)	Sigara (-)
Kadın/Erkek	11/5	1/13	2/13	13/2
Yaş	48.6±11	57.2±9.7	36.2±10.7	29.4±11.6
Hastalık süresi	8.7±7.3	6.5±6.3	-	-
FEV ₁ (%beklenen)	91.4±9.7	72±5.1	99±8.7	10±36.9

Tablo II. Olguların metakoline karşı hava yolu duyarlılığı yanıtı

	0-≤1 mg/ml	1-≤4 mg/ml	4-≤8 mg/ml	8-≤16 mg/ml	BHR (-)
Astım	11 (%68.8)	-	1 (%6.3)	2 (%12.5)	2 (%12.5)
KOAH	6 (%42.9)	1 (%7.1)	3 (%21.4)	1 (%7.1)	3 (%21.4)
Sigara (+)	-	-	1 (%6.7)	3 (%20)	11 (%73.3)
Sigara (-)	-	-	-	-	15 (%100)

Tablo III. Olguların AMP'ye karşı hava yolu duyarlılığı yanıtı

	0-≤100, mg/ml	100-≤200, mg/ml	200-≤400, mg/ml	400-≤800, mg/ml	BHR (-)
Astım	14 (%87.5)	-	-	1 (%6.3)	1 (%6.3)
KOAH	7 (%50)	1 (%7.1)	1 (%7.1)	-	5 (%35.7)
Sigara (+)	-	-	-	2 (%13.3)	13 (%86.7)
Sigara (-)	-	-	-	-	15 (%100)

Astım ve KOAH olguları ile sigara içen ve içmeyen sağlıklı olguların metakolin ve AMP'ye karşı BHR yanıtları Tablo II ve III'de verilmiştir. Buna göre hem astım hem de KOAH olgularının metakolin ve AMP'ye karşı duyarlılık yanıtları benzerdir ($p>0.05$). Sağlıklı sigara içmeyen olgularda BHR saptanmazken, sağlıklı sigara içen 2 (%13.3) olguda AMP'ye, 4 (%26.7) olguda metakoline karşı duyarlılık bulunmuştur.

Astım ve KOAH olguları iki ajana karşı duyarlılıkları açısından birbiri ile karşılaştırılmış ve AMP'ye karşı duyarlılık yanıtlarının farklı olduğu gözlenmiştir; PC₂₀<100mg/ml konsantrasyonda astımlı olguların 14'ünde (%87.5), KOAH olgularının ise 7'sinde (%50) BHR saptanmıştır ($p=0.046$). Benzer şekilde PC₂₀≤800mg/ml AMP konsantrasyonunda ise astımlı 15 (%93.8) olgu, KOAH'lı 9 (%64.3) olgu aşırı duyarlı bulunmuştur ($p=0.072$). Metakoline duyarlılık açısından iki grup arasında farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Astım olguları ile sigara içen 8 KOAH olgusunda metakolin ve AMP'ye karşı duyarlılık yanıtı açısından fark yokken, astım olguları ile sigarayı bırakmış 6 KOAH olgusu arasında AMP'ye karşı duyarlılık yanıtı farklıdır (üst ve alt sınır konsantrasyonlar için sırasıyla $p=0.004$, $p=0.009$) (Tablo IV).

Ondört KOAH olgusu sağlıklı sigara içenlerle karşılaştırılmış, hem AMP hem de metakolin için üst sınır konsantrasyonda duyarlılık yanıtı farklı bulunmuştur (sırasıyla $p=0.008$, $p=0.009$) (Tablo V).

Sigara içen KOAH olguları ve sağlıklı sigara içenlerin duyarlılık yanıtlarının da farklı olduğu dikkati çekmektedir (AMP ve metakolinin her iki konsantrasyonu için $p=0.001$) (Tablo VI).

Tablo IV. Astım olguları ile sigarayı bırakmış KOAH olgularının AMP ve metakoline karşı hava yolu duyarlılığı yanıtı

	mg/ml	Astım (n=16)	KOAH (n=6)	p
Metakolin	PC ₂₀ <1	11 (%68.8)	2 (%33.3)	0.269
	PC ₂₀ ≤16	14 (%87.5)	3 (%50.0)	0.642
AMP	PC ₂₀ <100	14 (%87.5)	1 (%16.7)	0.004
	PC ₂₀ ≤800	15 (%93.8)	2 (%33.3)	0.009

Tablo V. KOAH olguları ile sağlıklı sigara içenlerin AMP ve metakoline karşı hava yolu duyarlılığı yanıtı

	KOAH (n=14)	Sigara içen (n=15)	p
AMP PC ₂₀ ≤800 mg/ml	9 (%64.3)	2 (%13.3)	0.008
Metakolin PC ₂₀ ≤16 mg/ml	11 (%78.6)	4 (%26.7)	0.009

Tablo VI. Sigara içen KOAH olguları ile sağlıklı sigara içenlerin AMP ve metakoline karşı hava yolu duyarlılığı yanıtı

	KOAH (n=8)	Sigara içen (n=15)	p
AMP PC ₂₀ ≤800 mg/ml	7 (%87.5)	2 (%13.3)	0.001
Metakolin PC ₂₀ ≤16 mg/ml	8 (%100)	4 (%26.7)	0.001

TARTIŞMA

AMP ile yapılan bronş provokasyon testinin astım ve KOAH'ın ayırıcı tanısındaki rolünün araştırıldığı çalışmamızda astımda AMP'ye yanıtın daha belirgin olduğu dikkati çekmiştir. Metakoline karşı hava yolu duyarlılık yanıtı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigaraya devam eden KOAH olgularında AMP duyarlılığı astımdaki kadar belirgin iken sigarayı bırakanlarda bu duyarlılığın azaldığı gözlenmiştir.

Adenozine karşı hava yolu duyarlılığının havayolu inflamasyonunu metakolinden daha iyi yansıttığı çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. van Den Berge ve arkadaşları, BPT sonrası indükte balgamda eozinofil yüzdesini araştırdıkları çalışmalarında AMP provokasyon testinden sonra balgam eozinofil yüzdesinde anlamlı artma saptamışlardır. Bu değişiklik, metakolin provokasyon testi ile izlenmemiştir [11]. van Den Toorn ve arkadaşları, hava yolu inflamasyonunun bir belirteci olan ekshale nitrik oksit (eNO) ve AMP'ye duyarlılık yanıtı arasında güçlü bir korelasyonun varlığını göstermişlerdir. Metakolin ile eNO arasında ise böyle bir ilişki saptanmamıştır [12]. Bazı çalışmalarda inhale steroidlerin AMP ve metakoline duyarlılık yanıtı üzerine etkileri araştırılmış, AMP'ye karşı duyarlılık yanıtını azaltmadaki etkilerinin metakolin üzerine etkilerinden daha belirgin olduğu gözlenmiştir [22,23]. İnhal steroidlerin bu etkisinin mast hücre sayısı ve/veya fonksiyonunu azaltması ile açıklanabileceği belirtilmektedir [23]. Sözü edilen çalışmalar, AMP ile yapılan provokasyon testinin inflamasyonla güçlü ilişkisini gösterirken, aynı zamanda astımın aktivite ve progresyonunun izleminde kullanılabilir invaziv olmayan güvenilir bir yöntem olduğunu düşündürmektedir [24].

Karaağaç ve arkadaşları, çalışmamızdakine benzer olgu gruplarıyla yaptıkları araştırmalarında hem metakolin hem de AMP'nin, astımı sağlıklılardan ayırdığını ancak AMP'nin metakolinden daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Sigara içenlerde metakolin provokasyon testinde BHR saptanırken AMP ile bu duyarlılık görülmemiştir [25]. AMP'ye karşı gelişen BHR yanıtının sigaradan etkilenmediğini vurgulayarak AMP provokasyon testinin astım tanısında ve diğer hava yolu hastalıklarından ayırıcı tanısında "fizyolojik gösterge" olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüşlerdir. Klinikimizde yürüttüğümüz çalışmada da sağlıklı sigara içmeyenlerin hiç birisinde metakolin ve AMP'ye karşı duyarlılık saptanmamış, sigara içenlerde ise olguların %13.3'ü AMP'ye karşı, %26.7'si metakoline karşı aşırı duyarlı bulunmuştur. Çalışmamızda astım olgularında metakolin ve AMP'ye hava yolu yanıtı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Ancak astım olguları ile KOAH'lı olgular karşılaştırıldığında metakoline yanıt açısından farklılık yokken, astımlılar AMP'ye karşı daha duyarlıdır. Yine sigarayı bırakan KOAH olguları ile astımlılar arasında AMP'ye duyarlılık yanıtı açısından anlamlı farklılık vardır. Buna karşılık sigara içmeyi sürdüren KOAH grubu ile bu farklılık görülmemiştir. Oosterhoof ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak astım olgularında AMP'ye duyarlılık yanıtının şiddet-

ti, sigara içmeyen KOAH olgularına göre anlamlı yüksektir. Sigara içmeye devam eden KOAH'lılarla astımlılar arasında anlamlı fark bulmamışlardır [26].

Metakoline duyarlılık yanıtının KOAH olgularında astımlılara yakın olması, KOAH'lı olgularımızın FEV₁ düzeylerinin daha düşük olması ile açıklanabilir. Nitekim De Meer ve arkadaşları, AMP'ye duyarlılık yanıtının değil ancak metakoline yanıtın, düşük FEV₁ değerleri ile bağlantılı olduğunu bildirmektedir [8].

Olgu sayısı yetersiz olmakla birlikte, elde ettiğimiz sonuçlara göre KOAH'da sigara içmeyi sürdürmek, AMP'ye karşı duyarlılığının artmasında belirleyici olabilir. Bu durum, sigara içmenin KOAH'da süregelen inflamasyona katkısını desteklemektedir. Mast hücre mediyatörlerinin astımdaki rolü uzun zamandan beri bilinmektedir. Aktif hastalık sırasında mast hücrelerinin büyük kısmı degranüle olmaktadır. KOAH'da da son yıllarda mast hücrelerinin rolü tartışılmaktadır. Boer ve arkadaşları, sigara içen KOAH'lılar ile sigara içen sağlıklıları potent mast hücre kemotraktanı olan TGF β1 düzeyi açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında TGF-β1'i KOAH'lılarda yüksek bulmuşlardır [27]. Bu bulgu, KOAH olgularının AMP'ye karşı, sağlıklı içicilere göre neden daha duyarlı olduklarını açıklayabilir. Ancak sözü edilen çalışmada KOAH'lılarda sigara içen ve içmeyenler olarak ayrı bir değerlendirme yapılmamıştır. Pesci ve arkadaşları, sigara içen ve bırakmış kronik bronşit olguları ile sağlıklı sigara içmeyen kontrol olgularının BAL ve bronş biyopsi örneklerini karşılaştırmışlar, kronik bronşitli olgularda BAL sıvısı, epitel ve bronş bezlerinde mast hücrelerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. Sigara içen kronik bronşit olgularındaki hücre sayısı ise bırakmış olan bronşit olgularından daha yüksek çıkmıştır [28]. Elde edilen sonuçlar, sigara içen KOAH olgularında AMP'ye duyarlılığın neden astıma benzer oranda saptandığını, sigarayı bırakanlarda ise neden daha düşük olduğunu açıklayabilir. KOAH'da inflamasyonda daha önemli rol oynayan diğer mediyatörlerin AMP'ye duyarlılık üzerine etkisi olup olmadığı da tartışma konusudur. Bir çalışmada özellikle CD8 hücrelerinin AMP'ye duyarlı KOAH olgularında daha yüksek olduğu bildirilirken [29], bir diğerinde CD8 hücre sayısının sigara içen kronik bronşit olgularında artmış olduğu vurgulanmaktadır [30]. Bundan başka sigara içenlerin hava yollarında duyuşal sinir uçlarının uyarımı sonucu ortaya çıkan taşıkininler de KOAH'daki AMP'ye karşı duyarlılığı etkiliyor olabilir [31].

Sonuç olarak, bu çalışmada direkt ve indirekt bronko-konstrüktörler olan metakolin ve AMP ile astım ve KOAH olgularında hava yolu duyarlılığı gösterilmiş, ancak astım olgularında AMP'ye duyarlılık yanıtının daha belirgin olduğu görülmüştür. Astım ve KOAH ayırıcı tanısında yardımcı bir test olabileceği görüşü desteklenmiştir. Ayrıca halen sigara içiminin KOAH olgularındaki AMP'ye duyarlılık yanıtını etkileyici bir faktör olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Postma DS, Kertjens HA. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 187-92.
2. Joos GE, Kips JC, Pauwels RA. Direct and indirect bronchial responsiveness. *Respiratory Medicine* 1993; 87: 31-6.
3. Van Schoor VJ, Joos GE, Pauwels RA. Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research. *Eur Respir J* 2000; 16: 514-33.
4. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Test, European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 16(Suppl 1): 53-83.
5. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
6. van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA et al. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996; 51: 582-4.
7. Polosa R, Holgate ST. Adenosine bronchoprovocation: a promising marker of allergic inflammation in asthma? *Thorax* 1997; 52: 919-23.
8. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 327-31.
9. Polosa R. Adenosine receptor subtypes: their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20: 488-96.
10. Prieto L, Bruno L, Gutierrez V et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003; 124: 1325-33.
11. van Den Berge M, Kerstjens HA, de Reus DM et al. Provocation with adenosine 5'-monophosphate, but not methacholine, induces sputum eosinophilia. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 71-6.
12. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 953-7.
13. van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1546-50.
14. Finney MJ, Karlsson JA, Persson CG. Effects of bronchoconstrictors and bronchodilators on a novel human small airway preparation. *Br J Pharmacol* 1985; 85: 29-36.
15. Polosa R, Rorke S, Holgate ST. Evolving concepts on the value of adenosine hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 649-54.
16. Lamb D, Lumsden A. Intra-epithelial mast cells in human airway epithelium: evidence for smoking-induced changes in their frequency. *Thorax* 1982; 37: 334-42.
17. Grashoff WE, Sont JK, Sterk PJ et al. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bronchiolar mast cells and macrophages. *Am J Pathol* 1997; 151: 1785-90.
18. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-44.
19. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
20. Tan SK, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta 2 adrenoreceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable females asthmatic patients. *Thorax* 1997; 52: 608-11.
21. Fowler SJ, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Screening for bronchial hyperresponsiveness using methacholine and adenosine monophosphate. Relationship to asthma severity and beta (2) receptor genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1318-22.
22. O'Connor BJ, Ridge SM, Barnes PJ, Fuller RW. Greater effect of inhaled budesonide on adenosine 5'-monophosphate-induced than on sodium-metabisulfite induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 560-4.
23. Doull J, Sandall D, Smith S et al. Differential inhibitory effect of regular inhaled corticosteroid on airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate, methacholine, and bradykinin in symptomatic children with recurrent wheeze. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 404-11.
24. Spicuzza L, Polosa R. The role of adenosine as a novel bronchoprovocant in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 65-9.
25. Karaağaç G, Çelik N, Başlılar Ş, Yılmaz T. Astımda direkt ve indirekt uyarılara yanıt farklılıkları. *Toraks Dergisi* 2003; 4: 161-7.
26. Oosterhoff Y, de Jong JW, Jansen MA et al. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease is determined by smoking. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 553-8.
27. de Boer WI, van Schadewijk A, Sont JK et al. Transforming growth factor beta 1 and recruitment of macrophages and mast cells in airways in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1951-7.
28. Pesci A, Rossi AG, Bertorelli G et al. Mast cells in the airway lumen and bronchial mucosa of patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1311-6.
29. Rutgers SR, Timens W, Tzanakis N et al. Airway inflammation and hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 657-62.
30. O'Shaughnessy TC, Ansary TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T Lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852-7.
31. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12-8.